

UNITED STATES PATENT & TRADEMARK OFFICE

Application of: Rainer OSCHMANN and Eckhardt GRETHLEIN
Serial No.: To Be Assigned
Filed: Simultaneously Herewith
For: **WATER-SOLUBLE NATIVE DRY PLANT EXTRACT, IN
PARTICULAR *GINKGO BILOBA* EXTRACT WITH A HIGH
CONTENT OF TERPENOIDS AND FLAVONGLYCOSIDES**

LETTER RE: PRIORITY

Box PCT
Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231


January 2, 2001

Sir:

Applicants hereby claim priority of German Patent Application No. 19829516.2 filed
July 2, 1998, through International Application Serial No. PCT/DE99/01812, filed June 19, 1999.

Respectfully submitted,

DAVIDSON, DAVIDSON & KAPPEL, LLC

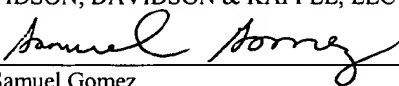
By 
William C. Gehris
Reg. No. 38,156

"Express Mail" mailing label no. EL 743183472 US

Date of Deposit: January 2, 2001

I hereby certify that this correspondence and/or documents
referred to as attached therein and/or fee are being deposited
with the United States Postal Service "Express Mail Post Office
to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated
above, in an envelope addressed to: "Assistant Commissioner
for Patents, Washington, D.C. 20231".

DAVIDSON, DAVIDSON & KAPPEL, LLC

By: 
Samuel Gomez

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DE 99/01812

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 17 SEP 1999

WIPO PCT

Bescheinigung

Die Firma Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co in Karlsruhe/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Wasserlöslicher nativer pflanzlicher Trockenextrakt, insbesondere *Ginkgo biloba* Extrakt mit hohem Gehalt an Terpenoiden und Flavonglykosiden"

am 2. Juli 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 23 L und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. Juli 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seiler

Patentzeichen: 198 29 516.2

Seiler



**Wasserlöslicher nativer pflanzlicher Trockenextrakt, insbesondere
Ginkgo biloba Extrakt mit hohem Gehalt an Terpenoiden und
Flavonglykosiden**

ZUSAMMENFASSUNG

Der wasserlösliche, native Trockenextrakt aus Pflanzenteilen, insbesondere aus *Ginkgo biloba* Blättern, besteht ausschließlich aus Inhaltsstoffen der Pflanzenteile, d.h. er enthält — bezogen auf die Stoffzusammensetzung des Extrakts — keine zusätzlichen Stoffe und ist insbesondere frei von Solubilisierungshilfsmittelzusätzen. Das Verfahren zu seiner Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, daß zunächst auf beliebige Weise ein vorzugsweise alkoholisch-wässriger Flüssigextrakt hergestellt und dieser dann einer gezielten Ultrafiltration unterworfen wird.



**Wasserlöslicher nativer pflanzlicher Trockenextrakt, insbesondere
Ginkgo biloba Extrakt mit hohem Gehalt an Terpenoiden und
Flavonglykosiden**

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen wasserlöslichen, nativen Trockenextrakt aus Pflanzenteilen, insbesondere aus *Ginkgo biloba* Blättern sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung.

"Wasserlöslich" heißt im folgenden: in purem Wasser löslich und "leicht löslich" gemäß der Definition im "Europäischen Arzneibuch" 1997, 3. Ausgabe (amtliche deutsche Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn)

Zubereitungen auf der Basis von Extrakten aus *Ginkgo biloba* Blättern finden eine vielfältige Anwendung in medizinischen und kosmetischen Bereichen. Die pharmazeutische Wirkung der *Ginkgo biloba* Extrakte ist vor allem auf die Inhaltsstoffe Ginkgoflavonglykoside und Terpenoide (wie Ginkgolide, Bilobalide) zurückzuführen.

Die Herstellung von *Ginkgo biloba* Extrakten kann auf vielfältige Weise erfolgen. Nach einem gängigen Grundverfahrensprinzip werden zunächst *Ginkgo biloba* Blätter mit einem Extraktionsmittel, bestehend aus einer wässrigen Lösung eines niederen aliphatischen Ketons oder eines Alkohols, extrahiert. Der hierbei erhaltene Rohextrakt wird zwecks Aufreinigung einer Fällungsreaktion mit Wasser in der Kälte unterworfen, und die ausgefallenen Abfallprodukte, insbesondere lipophile Bestandteile, werden entfernt.

Zur weitergehenden Aufreinigung dieses Rohextrakts mit dem Ziel, gewünschte Inhaltsstoffgruppen anzureichern, sind im Stand der Technik verschiedene Verfahren bekannt. So wird z.B. gemäß der DE 39 40 091 C2 eine Bleifällung durchgeführt, die zwar zur Entfernung vieler unerwünschter Komponenten führt, die aber die mit dem

Einsatz von Blei verbundenen Nachteile, insbesondere das Gesundheitsrisiko für die damit arbeitenden Personen und relativ hohe Kosten, mit sich bringt.

Die DE 30 40 092 C2 schlägt anstelle der Bleifällung eine Extraktion des Primäreextrakts mit n-Butanol in Wasser vor, und die US 5 637 302 eine Extraktion mit n-Butanol und Toluol. Mit diesen Maßnahmen geht der Nachteil der Verwendung organischer Lösungsmittel mit gesundheitlichem Gefährdungspotential einher.

In der J 27 93 00/1994 wird der Rohextrakt zur Anreicherung der gewünschten Wertstoffe an polare Adsorberharze adsorbiert.

Bei allen diesen beschriebenen Extrakten sind die hinsichtlich der pharmakologischen Wirksamkeit relevanten Inhaltsstoffe angereichert, und zwar üblicherweise derart, daß das Verhältnis von Droge zu Extrakt 30 bis 70 zu 1 beträgt. Die aus diesen Herstellungsverfahren resultierenden *Ginkgo biloba* Trockenextrakte weisen alle eine schlechte Wasserlöslichkeit auf. Diese Extrakte werden deshalb häufig noch einer weiteren Behandlung unterworfen, um ihre bekanntermaßen schlechte Wasserlöslichkeit zu verbessern. Hierfür sind im Stand der Technik ebenfalls verschiedene Verfahren bekannt, die aber allesamt nur Kompromißlösungen darstellen.

Die EP 0 764 659 A1 beschreibt ein Verfahren zur Verbesserung der extrem geringen Wasserlöslichkeit der therapeutisch besonders wichtigen Ginkgoliden (Löslichkeit unter 0,02%), das durch die Durchführung einer Komplexbildungsreaktion zwischen den Ginkgoliden und Cyclodextrinen charakterisiert ist und zu Ginkgolid-Cyclodextrin-Komplexen führt, die gut mit Wasser in Lösung gehen. Dieses Komplexbildungsverfahren ist jedoch technisch sehr aufwendig.

Aus der DE 43 34 600 C2 ist die Verwendung von Dimethylisosorbid und Polyalkohol als Solubilisierungshilfsmittel für *Ginkgo biloba* Extrakte in wässriger Lösung bzw. in einer Wasser-Öl-Emulsion bekannt.

In der EP 0 577 143 A2 wird allgemein zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit von schwer wasserlöslichen Flavonoiden vorgeschlagen, die Flavonoide molekulardispers in einer Basissubstanz aus hydrophilem Peptid mit einem Molekulargewicht größer 100 Dalton, insbesondere Gelatine, zu verteilen, und sie auf diese Weise in einer stabilen festen oder flüssigen Lösung zu halten.



Ein alternatives Verfahren ist in der EP 0 275 005 beschrieben, nämlich die Umsetzung von Flavonoiden mit Phospholipiden als Solubilisierungshilfsmittel.

Und aus der WO 96/29085 ist schließlich eine *Ginkgo biloba* Trockenextrakt-Zubereitung bekannt, die als Solubilisierungshilfsmittel ein Brausegemisch aus einer physiologisch verträglichen Säure bzw. deren Natriumsalz und einem physiologisch verträglichen Carbonat bzw. Hydrogencarbonat enthält.

Die genannten Verfahren aus dem Stand der Technik haben alle insbesondere den Nachteil, daß spezielle Solubilisierungshilfsmittel oder andere galenische Hilfsstoffe während oder nach der Herstellung des Extrakts eingesetzt werden. Diese Hilfsstoffe sind letztendlich auch in der endgültigen Wirkstoffzubereitung enthalten und dort nicht immer erwünscht oder sogar z.T. erheblich störend (z.B. weil sie die Ginkgolide in Komplexen binden und damit deren Freisetzung behindern).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines nativen Trockenextrakts aus Pflanzenteilen, der vollständig wasserlöslich ist und einen hohen Gehalt an relevanten Inhaltsstoffen aufweist, insbesondere die Bereitstellung eines nativen, vollständig wasserlöslichen Trockenextrakts aus *Ginkgo biloba* Blättern mit hohem Gehalt an Terpenoiden und Flavonglykosiden, bei dem die genannten Nachteile vermieden sind, sowie die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung solcher Trockenextrakte.

Diese Aufgabe wird mit der Bereitstellung eines Trockenextrakts aus Pflanzenteilen, insbesondere aus *Ginkgo biloba* Blättern gelöst, der ausschließlich aus Inhaltsstoffen der Pflanzenteile besteht, d.h. der bezogen auf die Stoffzusammensetzung des Extrakts keine zusätzlichen Stoffe enthält, und der insbesondere frei von Solubilisierungshilfsmittelzusätzen ist.

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt enthält praktisch alle pharmazeutisch, kosmetisch und diätisch gewünschten Pflanzeninhaltsstoffe, vor allem Terpenlaktone und Flavonglykoside, und kann insbesondere auch ohne weiteres Prodelphinidine und andere Proanthocyanidine enthalten.

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt kann zudem gemäß einer bevorzugten Ausführungsform einen im Vergleich zur Droge signifikant höheren prozentualen Gehalt an Terpenlaktonen und Flavonglykosiden aufweisen.

Bei dem erfindungsgemäßen Trockenextrakt kann es sich sowohl um den direkt aus der Droge gewonnenen Primär- bzw. Rohextrakt als auch um einen teilweise oder weitgehend aufgereinigten Extrakt handeln. Ein teilweise aufgereinigter Extrakt ist beispielsweise dadurch erhältlich, daß der Rohextrakt vom Extraktionslösungsmittel befreit wird, daß der derart aufkonzentrierte Rohextrakt durch Zugabe von Wasser wieder verdünnt wird, und daß diese wässrige Extraktlösung einer Kältebehandlung zur Ausfällung unerwünschter, vor allem lipophiler Bestandteile unterworfen wird. Einen weitgehend aufgereinigten erfindungsgemäßen Extrakt erhält man beispielsweise dadurch, daß der im vorstehend beschriebenen Verfahren bei der Fällungsreaktion erhaltene Überstand in bekannter Weise weiter gereinigt wird, z.B. durch weitere Fällungsreaktionen, durch Ad- und Desorptionsverfahren, durch Extraktion mit n-Butanol o.ä. (vgl. DE 39 40 091, DE 30 40 092, US 5,637,302, J 279 300).

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt ist in Wasser leicht löslich, d.h. nach dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 ist er im Volumenverhältnis von mindestens 1 Teil Extrakt zu 10 Teilen Wasser praktisch restlos lösbar. Dabei entsteht eine klare Lösung, die auch nach mehreren Stunden noch ungetrübt ist.

Ein solcher Trockenextrakt ist nicht nur in pharmazeutischen, sondern ebenso gut auch in kosmetischen und diätischen Produkten sehr gut einsetzbar.

Eine besonders vorteilhafte Variante eines erfindungsgemäßen Trockenextrakts ist dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Gehalt an:

Flavonglykosiden von mindestens 20 % (m/m),

Terpenlaktone von mindestens 5 % (m/m), und

Ginkgolsäuren von höchstens 5 ppm

aufweist.

Eine andere, ebenfalls sehr vorteilhafte Variante des erfindungsgemäßen Trockenextrakts zeichnet sich dadurch aus, daß sie einen Gehalt an:

Flavonglykosiden von mindestens 22-27 % (m/m),

Terpenlaktonen von mindestens 5-7 % (m/m),

Ginkgoliden A, B, C von mindestens 2,8-3,4 % (m/m),

Bilobaliden von mindestens 2,6-3,2 % (m/m) und

Ginkgolsäuren von höchstens 5 ppm

aufweist. Diese Variante entspricht den Angaben der Monographie "Ginkgo biloba Trockenextrakt" der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamts der Bundesrepublik Deutschland.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird außerdem mit einem Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Trockenextrakts gelöst. Dieses erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß zunächst auf eine beliebige, insbesondere auch herkömmliche Weise mit Wasser oder organischen Lösungsmitteln oder Gemischen davon ein Flüssigkeitsextrakt, vorzugsweise ein alkoholisch-wässriger Flüssigextrakt hergestellt wird, — gegebenenfalls über den Umweg der Trockenextrakterstellung zur Entfernung unerwünschter und für eine Ultrafiltration ungeeigneter Lösungsmittel und der nachfolgenden Wiederaufnahme des Trockenextrakts in alkoholisch wässriger Lösung oder einem der anderen genannten Lösungsmittel, — und daß dieser Flüssigextrakt dann einer gezielten Ultrafiltration unterworfen wird. Vorzugsweise werden Filter aus Polyamid, Polypropylen oder regenerierter Cellulose, jeweils mit einer durchschnittlichen Porengröße im Bereich von 2000 bis 10.000 Dalton eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Filtern mit etwa 3000 Dalton Porengröße. Das flüssige Ultrafiltrat wird zwingend von organischen Lösungsmitteln befreit und wahlweise auch noch getrocknet. Ohne abschließende Trocknung kann das von organischen Lösungsmitteln befreite Ultrafiltrat beispielsweise direkt zur Weiterverarbeitung in Arzneimitteln, Kosmetika und/oder diätischen Lebensmitteln eingesetzt werden.



Die vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Trockenextrakte können demnach auf einfachste Weise dadurch erhalten werden, daß auf beliebige Weise erhaltene Rohextrakte oder teilweise oder weitgehend aufgereinigte Extrakte einem Ultrafiltrationsverfahren unterworfen und abschließend getrocknet werden. Mit anderen Worten:

Der erfindungsgemäße getrocknete Extrakt ist erhältlich durch Ultrafiltration eines auf herkömmliche Weise hergestellten Primär- bzw. Rohextrakts und abschließende Entfernung des/der organischen Lösungsmittel(s) und gegebenenfalls Trocknung des Ultrafiltrats.

Der erfindungsgemäße, im Vergleich zum Rohextrakt teilweise aufgereinigte Trockenextrakt ist erhältlich durch Entfernen des Extraktionslösungsmittels aus dem Rohextrakt, Verdünnung des auf diese Weise konzentrierten Rohextrakts durch Zugabe von Wasser, nachfolgende Kältebehandlung der wässrigen Lösung zur Ausfällung lipophiler Bestandteile, gegebenenfalls Versetzen des Überstands mit Alkohol oder einem anderen für eine Ultrafiltration geeigneten organischen Lösungsmittel zur Verbesserung des Auflösungsverhaltens der Extraktstoffe, anschließende Ultrafiltration dieser Lösung und abschließende Entfernung des/der organischen Lösungsmittel(s) und gegebenenfalls Trocknung des Ultrafiltrats.

Der erfindungsgemäße, bezogen auf den Rohextrakt weitgehend aufgereinigte Trockenextrakt ist erhältlich durch die folgenden Verfahrensschritte: Entfernung des Extraktionslösungsmittels aus dem Rohextrakt, Verdünnung des auf diese Weise konzentrierten Rohextrakts durch Zugabe von Wasser, Kältebehandlung zur Ausfällung lipophiler Bestandteile, Entfernung von unerwünschten Inhaltsstoffen aus dem Überstand durch Fällungsreaktionen, Ad- und Desorptionsverfahren, Extraktion mit n-Butanol, o.ä. Reinigungsverfahren, gegebenenfalls Trocknung des derart aufgereinigten Extrakts zur Entfernung von für eine Ultrafiltration ungeeigneten Lösungsmitteln, Wiederaufnahme des getrockneten Extrakts in vorzugsweise alkoholisch-wässriger Lösung und schließlich Ultrafiltration dieses vorzugsweise alkoholisch-wässrigen Flüssigextrakts und abschließende Entfernung des/der organischen Lösungsmittel(s) und gegebenenfalls Trocknung des Ultrafiltrats.



Der Erfindung liegt die völlig überraschenden Erkenntnis zugrunde, daß allein durch die gezielte Ultrafiltration offenbar solche Extraktkomponenten, die die Wasserlöslichkeit von Trockenextrakten behindern, entfernt oder zumindest außer Kraft gesetzt werden, während die Zusammensetzung der gewünschten Inhaltsstoffgruppen des Extrakts im wesentlichen unverändert bleibt. Im Fall von *Ginkgo biloba* Trockenextrakten führt die Ultrafiltration dazu, daß selbst die als schwer löslich geltenden Ginkgolide komplett mit dem Wasser in Lösung gehen.

Die erfindungsgemäße Kombination von Eigenschaften des Extrakts, nämlich wasserlöslich, nativ, ausschließlich aus Inhaltsstoffen der Pflanzenteile bestehend und insbesondere frei von Solubilisierungsmitteln und/oder galenischen Hilfsstoffen kann offenbar allein durch die Ultrafiltrationsbehandlung hervorgebracht werden.

Diese Tatsache, daß durch eine rein technische Maßnahme ein Trockenextrakt erhalten werden kann, der komplett in Wasser löslich ist, ist umso erstaunlicher, als bisherige Löslichkeitsverbesserungen bei Trockenextrakten nur durch Zugabe von galenischen Hilfsstoffen oder Löslichkeitsvermittler erzielt werden konnten.

Das von organischen Lösungsmitteln befreite Ultrafiltrat kann erfindungsgemäß auch direkt, d.h. ohne abschließende Trocknung, zur Weiterverarbeitung z.B. in Arzneimitteln, Kosmetika und/oder diätischen Lebensmitteln eingesetzt werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand einer graphischen Darstellung in Fig. 1 und anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Fig. 1 zeigt am Beispiel von *Ginkgo biloba* die möglichen Herstellungswege zur Erzeugung von *Ginkgo biloba* Trockenextrakten der verschiedensten Reinheitsstufen.

Ausgangsmaterial ist in jedem Fall die Droge in Form von frischen oder getrockneten *Ginkgo biloba* Blättern.

Aus diesen Blätter wird mit Hilfe eines alkoholisch-wässrigen oder ketonisch-wässrigen Lösungsmittels ein erster Extrakt, der Primär- oder Rohextrakt hergestellt.



Dieser Rohextrakt kann bereits einer Ultrafiltration unterworfen und durch anschließende Trocknung in einen wasserlöslichen Trocken-Rohextrakt überführt werden (Weg 1).

Vielfach ist es jedoch notwendig oder wünschenswert, den Rohextrakt von unerwünschten Inhaltsstoffen zu reinigen, bevor er seiner Zweckbestimmung zugeführt wird. Hierzu wird der Extrakt in der Regel zunächst von dem /den Extraktionslösungsmittel(n) (weitgehend) befreit, der so konzentrierte Rohextrakt durch Zugabe von Wasser wieder verdünnt, und diese wässrige Mischung durch Kältebehandlung einer Fällungsreaktion unterworfen, bei der vor allem lipophile Inhaltsstoffe ausfallen und abgetrennt werden. Dieser teilweise aufgereinigte, flüssige Extrakt kann dann ultrafiltriert und anschließend getrocknet werden, wobei ein wasserlöslicher, teilweise aufgereinigter Trockenextrakt erhalten wird (Weg 2).

Zur Herstellung relativ reiner Extrakte, bei denen die unerwünschten Inhaltsstoffe weitgehend entfernt und die gewünschten Inhaltsstoffe angereichert sind, wird jedoch dieser vorgereinigte bzw. teilweise aufgereinigte flüssige Extrakt noch weiteren Reinigungsverfahren unterworfen, beispielsweise Fällungsreaktionen wie in der DE 39 40 091 beschrieben oder Extraktionsverfahren mit n-Butanol wie in der DE 30 40 092 und der US 5,637,302, beschrieben, oder Ad- und Desorptionsverfahren wie in der J 279 300 beschrieben. Die mit diesen Reinigungsverfahren gewonnenen, weitgehend aufgereinigten Extrakte können dann entweder direkt, sofern sie als Flüssigextrakte vorliegen und das betreffende Lösungsmittel für ein Ultrafiltrationsverfahren geeignet ist (Weg 3), oder indirekt, nämlich über den Umweg der Konzentrierung und/oder Trocknung zur Entfernung ungeeigneter Lösungsmittel und der anschließenden Wiederverflüssigung durch Aufnahme in vorzugsweise wässrig-alkoholischer Lösung (Weg 4), einer Ultrafiltration unterworfen und anschließend getrocknet werden. Das Endprodukt von Weg 3 und Weg 4 ist ein erfindungsgemäßer, wasserlöslicher, weitgehend aufgereinigter Trockenextrakt. Der in der Graphik parallel zu Weg 4 dargestellte Weg "bisher" veranschaulicht die herausragende Einfachheit des erfindungsgemäßen Verfahrens im Vergleich zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Gewinnung von weitgehend aufgereinigten Trockenextrakten, die in Wasser löslich sind.



Ausführungsbeispiele

Bei sämtlichen nachfolgend beschriebenen Beispielen gilt, daß die eingesetzten Ausgangsextrakte auf verschiedenen Herstellungswegen, insbesondere auch mit verschiedenen Extraktionsmitteln wie z. B. mit Aceton, Ethanol oder Butanol hergestellt werden können.

Beispiel 1 :

4,65 g Ginkgo-biloba EGb 761 Trockenextrakt werden mit 50 (m/m)%-igem Ethanol auf eine 10%-ige Lösung eingestellt und mittels Ultrafiltrationsanlage unter Verwendung einer Polyamid-Membran mit 5000 Dalton Porengröße filtriert. Das Retentat wird nochmals sechsmal mit 30 ml 60 (m/m)%-igem Ethanol nachgewaschen. Die den Filter passierende Lösung (= Filtrat) wird konzentriert (z.B. unter Vakuum am Rotationsverdampfer) und im Vakuumtrockenschrank über Nacht bei 45°C und < 50 mbar getrocknet.

Als Endergebnis erhält man 3,47g Filtrat (= 74,62 % Ausbeute) und 1,18g Retentat (= 25,38 % Ausbeute).

Die Extraktanalyse ergibt folgende Gehalte:

| | gefundene Werte (Bsp. 1) |
|---------------------|-----------------------------|
| Summe Terpenlaktone | 6,3 % |
| Flavonglykoside | 24,05 % |
| Ginkgolsäuren | <5 ppm |

Der Trockenextrakt aus dem Filtrat kann als 0,1%-ige Lösung in Wasser vollständig und klar gelöst werden. Die Lösung trübt innerhalb einer 2-stündigen Standzeit nicht nach. Eine Filtration der Lösung über eine Filterschicht (Papierfilter; Porengröße 1 µm) resultiert in nur einem sehr geringen Filterrückstand von 0,12% der Extrakteinwaage (= Trockenextrakt in der Lösung).

**Beispiel 2:**

1,3 kg *Ginkgo biloba* Blätter mit 1 % Flavonglykosiden und 0,26 % Terpenlaktone werden mit insgesamt 10,5 kg 80(m/m)%igem Ethanol bei 60° C zweifach mit Hilfe einer Wirbelstromextraktion extrahiert. Die Trennung der Rohextraktlösung mit den gelösten Bestandteilen von den ausextrahierten Drogenteilen erfolgt mit Hilfe einer Vakuumnutsche und einem Seitz Plattenfilter Nr. 1500.

Es resultieren 9,5 kg filtrierte Rohextraktlösung mit einem Feststoffgehalt von 3,85 %. Die Lösung wird unter Vakuum schonend bei maximal 65° C Produkttemperatur im Verhältnis 12 zu 1 zu einem Konzentrat mit 44 % Trockenrückstand eingengt.

~~Unter Zugabe von demineralisiertem Wasser wird das Konzentrat auf 17 %~~ Feststoffgehalt eingestellt und nachfolgend über Nacht bei 8° C gekühlt. Die ausgefällten wasserunlöslichen Bestandteile werden über einen 1500 Seitz-Plattenfilter unter Zugabe von 107,6 g Filterhilfsmittel ("Filter Cel", Fa. Lehmann & Voss & Co., Hamburg) abfiltriert.

Es resultiert eine klare Extraktlösung von 2,4 kg mit einem Feststoffgehalt von 10%.

Die Extraktlösung wird über eine Säule mit 0,96 Liter Adsorberharz Diaion HP 20 von Mitsubishi Chemical gepumpt. Nach Aufgabe des Extraktes erfolgt die Spülung der Säule mit 1,6 Liter demineralisiert Wasser und mit 3 Liter 60 (m/m)%igem Ethanol.

Das 60 (m/m)%-ige Ethanol Desorbat der Säule mit einem Feststoffgehalt von 1,6 % (entspricht 48 g Trockenextrakt) wird direkt über eine Ultrafiltrationsanlage mit einer Polypropylen-Membran mit 5000 Dalton Porengröße (Firma Dow Danmark) filtriert. Die Membran wird fünfmal mit 500 ml 60 (m/m)% Ethanol nachgewaschen. Das resultierende Filtrat wird schonend unter Vakuum konzentriert und über Nacht im Trockenschrank bei 45° C und < 50 mbar getrocknet. Es werden 36,44 g Trockenextrakt im Filtrat erhalten, was einer Ausbeute von 2,8%, bezogen auf die eingesetzte Menge an Droge entspricht.

Extraktanalyse:

Summe Terpenlaktone

gefundene
Werte (Bsp. 2)

6,95 %



II

| | |
|-------------------------|---------|
| Summe Ginkolide A, B, C | 3,51 % |
| Bilobalid | 3,44 % |
| Flavonglykoside | 26,73 % |
| Ginkgolsäuren | <5 ppm |

Für den Löslichkeitstest in Wasser wird 1 Teil Extrakt in 10 Teilen Wasser unter Rühren gelöst. Der Extrakt ist spontan klar gelöst und kann entsprechend dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 als "leicht löslich" definiert werden. Eine Filtration der Lösung über eine Filterschicht (Papierfilter, Porengröße 1 µm) resultiert in nur einem sehr geringen Filtrerrückstand von 0,18% der Extrakteinwaage (= Trockenextrakt in der Lösung). Vor der Ultrafiltration ist der Extrakt definitionsgemäß nach dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 schwer löslich.

Beispiel 3:

98 g des unter 2.2 eingesetzten Extrakts werden in 1000 ml 60(m/m)%-igen Ethanol gelöst und unter Verwendung einer Spiralpatrone S1 Y3 (Firma Amicon) aus regenerierter Cellulose mit 3000D Porengröße filtriert. Die Membran wird zweimal mit 500 ml des gleichen Lösungsmittels nachgewaschen.

Das resultierende Filtrat wird anschließend schonend im Vakuum konzentriert und über Nacht im Trockenschrank bei 45°C und < 50 mbar getrocknet. Man erhält 76,37 g Trockenextrakt, das entspricht einer Ausbeute von 77,9%.

Extraktanalyse:

| | gefundene Werte (Bsp. 3) |
|-------------------------|-----------------------------|
| Summe Terpenlaktone | 6,77 % |
| Summe Ginkolide A, B, C | 3,49 % |
| Bilobalid | 3,28 % |
| Flavonglykoside | 26,02 % |
| Ginkgolsäuren | <5 ppm |



Die Löslichkeit in Wasser ist gemäß dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 als "leicht löslich" anzugeben (siehe Beispiel 2). Eine Filtration der Lösung über eine Filterschicht (Papierfilter; Porengröße 1 μm) erbringt nur einen sehr geringen Filtrerrückstand von 0,2% der Extrakteinwaage (= Trockenextrakt in der Lösung).

Beispiel 4:

100g eines nach der Lehre des deutschen Patents DE 39 40 092 hergestellten Ginkgo biloba Trockenextrakts werden in 1000 ml 60(m/m)%-igem Ethanol gelöst und unter Verwendung einer Polypropylenmembran mit einer Porengröße von 10000 Dalton ultrafiltriert. Die Membran wird zweimal mit 1000 ml des gleichen (vorgenannten) Lösungsmittels nachgewaschen. Das resultierende Filtrat wird schonend im Vakuum konzentriert und über Nacht bei einer Temperatur von 45°C und einem Druck von < 50 mbar getrocknet. Man erhält 82,64g Extrakt, dessen Gehalt an Terpenlaktone, Ginkgoliden A, B und C, Bilobaliden, Flavonglykosiden und Ginkgolsäuren im jeweils definierten Bereich gemäß der Monographie "Ginkgo biloba Trockenextrakt" der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamts der Bundesrepublik Deutschland liegt.

6g dieses Trockenextrakts werden in 50g demineralisiertem Wasser gelöst. Die Löslichkeit in Wasser ist gemäß dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 als "leicht löslich" anzugeben. Eine Filtration der Lösung über eine Filterschicht (Papierfilter; Porengröße 1 μm) erbringt nur einen sehr geringen Filtrerrückstand von 0,63% der Extrakteinwaage (= Trockenextrakt in der Lösung).

Beispiel 5: Kontrollversuche

a)

5 g *Ginkgo biloba* Trockenextrakt EGb 761 werden in 50 g dem. Wasser gelöst. Die Löslichkeit in Wasser ist gemäß dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 als schwer löslich anzugeben. Die Filtration der Lösung über eine Filterschicht (Papierfilter; Porengröße 1



13

µm) erbringt Filtrerrückstände von durchschnittlich 18,2% der Extrakteinwaage (= Trockenextrakt in der Lösung).

b)

5 g *Ginkgo biloba* Trockenextrakt, hergestellt nach der Ethanolmethode (gemäß JP 279 300) und ohne Ultrafiltration, werden in 50 g demineralisiertes Wasser gelöst. Die Löslichkeit des Extraktes in Wasser ist gemäß dem "Europäischen Arzneibuch" 1997 als schwer löslich anzugeben. Die Filtration der Lösung über eine Filterschicht (Papierfilter; Porengröße 1 µm) erbringt Filtrerrückstände von durchschnittlich 15,2% der Extrakteinwaage (= Trockenextrakt in der Lösung).



Ansprüche

1. Wasserlöslicher, nativer Trockenextrakt aus Pflanzenteilen, insbesondere Ginkgo biloba Blättern, dadurch gekennzeichnet, daß er ausschließlich aus Inhaltsstoffen der Pflanzenteile besteht und insbesondere frei von Solubilisierungsmitteln und/oder galenischen Hilfsstoffen ist.
2. Trockenextrakt nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen im Vergleich zur Droge höheren prozentualen Gehalt an Terpenlaktonen und Flavonglykosiden.
3. Trockenextrakt nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt ein getrockneter Primärextrakt = Rohextrakt ist.
4. Trockenextrakt nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt ein gegenüber dem Rohextrakt teilweise aufgereinigter, nämlich von Extraktionslösungsmitteln und von in der Kälte in wässriger Lösung ausfallenden Bestandteilen befreiter Trockenextrakt ist.
5. Trockenextrakt nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt ein gegenüber dem Rohextrakt weitgehend aufgereinigter, nämlich von Extraktionslösungsmitteln, von in der Kälte in wässriger Lösung ausfallenden Bestandteilen und von durch Fällungsreaktionen, Ad- und Desorptionsverfahren, Extraktion mit n-Butanol o.ä. Reinigungsverfahren abtrennbaren unerwünschten Inhaltsstoffen befreiter Trockenextrakt ist.



6. Trockenextrakt nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an
Flavonglykosiden von mindestens 20 % (m/m),
Terpenlaktone von mindestens 5 % (m/m), und
Ginkgolsäuren von höchstens 5 ppm.
7. Trockenextrakt nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an
Flavonglykosiden von mindestens 22-27 % (m/m),
Terpenlaktone von mindestens 5-7 % (m/m),
Ginkgoliden A, B, C von mindestens 2.8-3.4 % (m/m),
Bilobaliden von mindestens 2.6-3.2 % (m/m), und
Ginkgolsäuren von höchstens 5 ppm
8. Verfahren zur Herstellung eines wasserlöslichen nativen Trockenextrakts aus
Pflanzenteilen, insbesondere Ginkgo biloba Blättern, gekennzeichnet durch die
Anzahl und Reihenfolge der folgenden Verfahrensschritte
 - (a) Herstellung eines alkoholisch-wässrigen Flüssigextrakts oder eines
Trockenextrakts gemäß beliebigen Verfahren;
 - (b) gegebenenfalls Aufnahme des Trockenextrakts in Wasser oder organischem
Lösungsmittel oder Mischungen davon, vorzugsweise in alkoholisch-wässriger
Lösung;
 - (c) Ultrafiltration der — vorzugsweise alkoholisch- wässrigen — Extrakt-Lösung
über einen Filter mit durchschnittlicher Porengröße im Bereich von 2000 bis
10.000 Dalton;
 - (d) Entfernung des/der organischen Lösungsmittel(s) und gegebenenfalls
Trocknung des Ultrafiltrats.



9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß die Herstellung des Trockenextrakts in Schritt (a) nach einem Verfahren mit der
nachfolgend genannten Anzahl und Reihenfolge von Verfahrensschritte
durchgeführt wird:
- Gewinnung eines Rohextrakts durch Extraktionsbehandlung der gewünschten
Pflanzenteile mit wässrig-alkoholischer oder wässrig-ketonischer Lösung,
 - Entfernung des Extraktionslösungsmittels,
 - Entfernung unerwünschter, insbesondere lipophiler Inhaltsstoffe mittels
Fällungsreaktion durch Wasserzugabe und Kältebehandlung,
 - Durchführung weiterer Reinigungsverfahren, insbesondere Fällungsreaktionen,
Ad- und Desorptionsverfahren, Extraktionsverfahren o.ä., zur Entfernung
weiterer unerwünschter Inhaltsstoffe und Anreicherung erwünschter
Inhaltsstoffe ,
 - Entfernung des/der Lösungsmittel(s) und Trocknung.
10. Verwendung des Extrakts nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von
Arzneimitteln, Kosmetika und/oder diätischen Lebensmitteln.

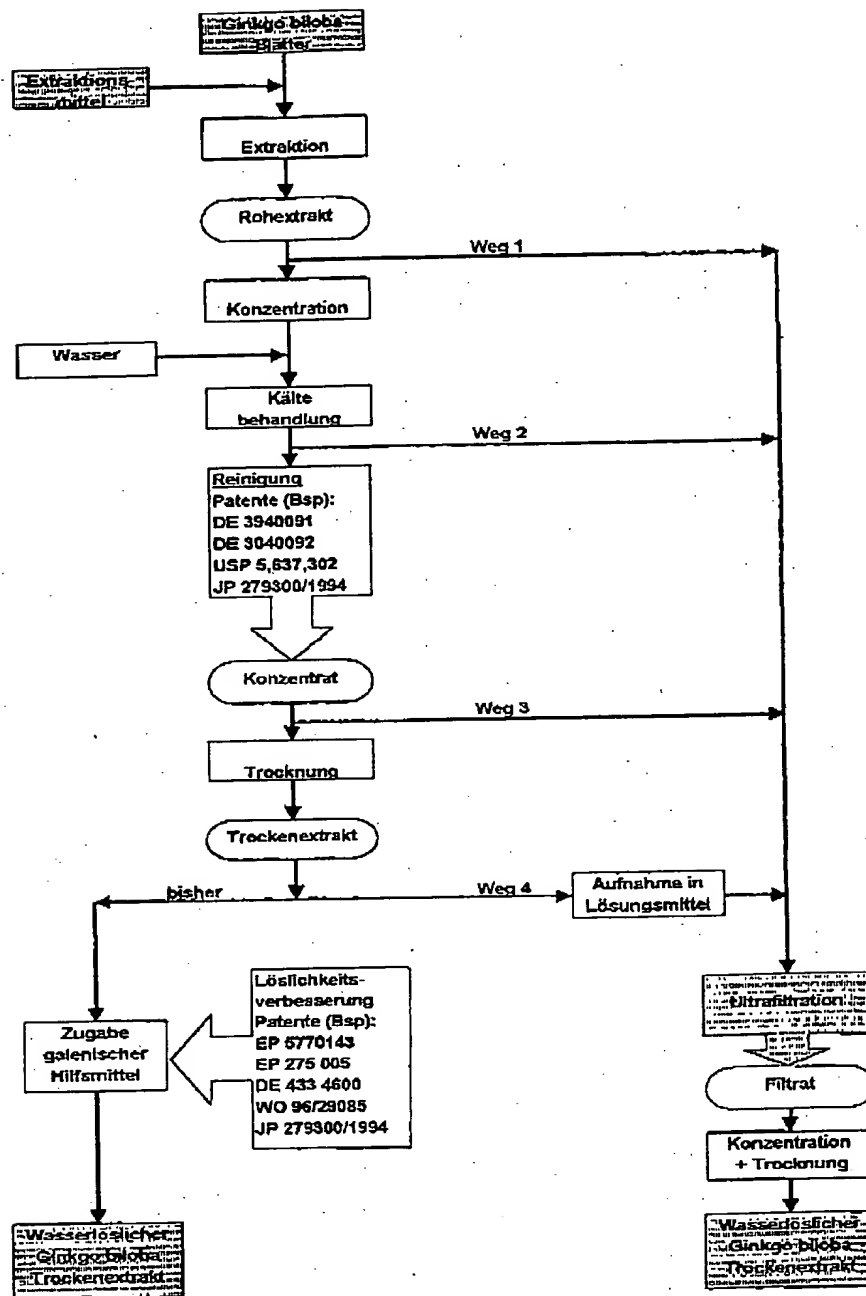


Fig. 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)